

Síndromes de actividad continua de las fibras musculares originados en el sistema nervioso

Continuous muscular fiber activity syndromes originated in the nervous system

Gómez-Fernández Lázaro,* Maragoto-Rizo Carlos,** Jiménez-Gil Francisco Javier***

* Laboratorio de Electromiografía y Estimulación Magnética Transcraneal. Centro Internacional de Restauración Neurológica. Habana. Cuba.

** Clínica de Neuropediatría. Centro Internacional de Restauración Neurológica. Habana. Cuba.

*** Clínica de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara; Jalisco. México.

RESUMEN

Dentro del síndrome de actividad continua de las fibras musculares (SACFM) se pueden clasificar varias entidades que presentan como característica común la existencia de actividad muscular involuntaria en ausencia de lesiones estructurales demostrables en sistema nervioso central, disfunción en ganglios basales o cuadros neurotóxicos. La actividad anormal puede estar originada por una hiperexcitabilidad de la neurona motora α del asta anterior medular, en el nervio periférico o en el propio músculo. Se trata en todos los casos de enfermedades raras, con una prevalencia muy baja, probablemente como efecto de un infradiagnóstico. En el presente trabajo se describen específicamente dos variantes de SACFM muy parecidos, con origen en el sistema nervioso: el síndrome de la persona rígida y el síndrome de Isaac. Los autores basados en su experiencia y en la revisión de la literatura proponen una estrategia diagnóstica con especial énfasis a la caracterización electromiográfica del trastorno.

Palabras clave: Síndrome de la persona rígida, síndrome de Isaac.

ABSTRACT

Continuous muscle fiber activity syndrome (CMFAS) includes different clinical entities, all of them have in common the presence of involuntary muscular activity in the absence of structural lesions in the CNS, basal ganglia dysfunction or a neurotoxic effect of any kind. The abnormal activity could be caused by hyperexcitability of the α motor neuron in the anterior horn of the spinal cord, in the peripheral nerve or in the muscular fiber itself. They are all rare diseases, with a very low prevalence, probably underdiagnosed. In the present article we describe specifically two variants of CMFAS very similar with its origin in the nervous system: the stiff-person syndrome and the Isaac's syndrome. We propose a diagnostic strategy based on their personal experience and a review of the literature with a special emphasis in the electromyographical characterization of the disorder.

Key words: Stiff-person syndrome, Isaac's syndrome.

INTRODUCCIÓN

La presencia de actividad muscular involuntaria de forma sostenida es común en varias enfermedades neurológicas, algunas de ellas se deben a una degeneración de grupos celulares específicos en el sistema nervioso central, como es el caso de la enfermedad de Parkinson, donde la rigidez y el temblor son notables; o la co-contracción de grupos musculares antagonistas en distonías generalizadas.¹ En otros casos la actividad motora involuntaria es generada por una disfunción en las fibras nerviosas periféricas (neuromiotonía)² o por defectos en los sistemas inhibitorios suprasegmentarios o segmentarios (síndrome de la persona rígida),³ o incluso en el propio músculo (distrofia muscular miotónica).⁴

Algunas de estas enfermedades causantes de un estado de actividad muscular sostenida son realmente raras, pero una vez diagnosticadas son cuadros que nunca olvidamos. En muchos casos los estudios neurofisiológicos son esenciales para corroborar el diagnóstico clínico. Entre ellos, la electromiografía de agujas es particularmente útil para definir las estructuras generadoras de la actividad anormal, en la que la pericia y la experiencia del explorador son claves. En el presente trabajo haremos una revisión sobre dos síndromes parecidos en su expresión clínica, con alteraciones electromiográficas muy particulares que los diferencian del resto de las enfermedades que cursan con actividad muscular sostenida.

El espectro de enfermedades que potencialmente pueden originar actividad muscular sostenida es bastante amplio y en

Correspondencia: Lázaro Gómez Fernández.
Centro Internacional de Restauración Neurológica. Av. 25. No. 15805.
Entre 158 y 160. Playa 11300. Habana. Cuba. Fax: 53 7 2732420.
Correo electrónico: lazarog@neuro.ciren.cu

Artículo recibido: Agosto 12, 2013.
Artículo aceptado: Septiembre 27, 2013.

ocasiones el diagnóstico definido de una de estas enfermedades suele ser complejo (*Tabla 1*). El término de síndrome de actividad continua de las fibras musculares (SACFM) fue originalmente empleado por Isaacs, en 1961, para denominar el cuadro descrito en dos pacientes en los que predominaban manifestaciones motoras positivas originadas en los nervios periféricos.² Anteriormente, en 1956, Moersch y Woltman describieron 14 pacientes con un síndrome parecido al de Isaac, en los que predominaba la rigidez fluctuante y progresiva, además de espasmos musculares; sin elementos de disfunción en ganglios basales, ni de vías motoras centrales, lesión medular ni neuromiotonía; denominándolo síndrome del hombre rígido; para el que posteriormente se prefiere el término síndrome de la persona rígida, ya que de hecho es más frecuente en mujeres que en hombres.³

Actualmente el término SACFM se usa en la práctica clínica para referirnos a aquel paciente en el que se identifique actividad muscular sostenida focal o generalizada, con rigidez, espasmos musculares y posturas anormales, o relajación muscular demorada, que se asocia habitualmente con hipertrofia muscular y con un grado mayor o menor de hiperhidrosis en correspondencia con la magnitud de la actividad muscular.

La evolución, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de estos pacientes depende en gran medida de que se establezca un diagnóstico correcto de su enfermedad de base cuanto antes.⁵ En nuestra experiencia el SACFM se identifica en la mayor parte de los casos en el contexto de enfermedades crónicas, como, por ejemplo, en las neuropatías desmielinizantes mediadas inmunológicamente, endocrinopatías o como manifestación paraneoplásica. En la presente revisión nos enfocaremos particularmente al síndrome de la persona rígida y a la neuromiotonía o síndrome de Isaacs.

SÍNDROME DE LA PERSONA RÍGIDA

Es considerado una enfermedad rara e infrecuente estimada su prevalencia de 1 por cada millón de habitantes; sin predisposiciones raciales o étnicas, más frecuente como se mencionó anteriormente en mujeres que en hombres. El término síndrome de la persona rígida (SPR) fue propuesto dada la falta de correspondencia con otras enfermedades de los ganglios basales, ausencia de signos de disfunción piramidal o de otra condición neurológica que pudiera explicar la rigidez.³ Este síndrome se caracteriza fundamentalmente por la presencia de rigidez axial (especialmente en músculos paravertebrales y abdominales, y proximales de cintura de miembros), con espasmos que se exacerban durante los movimientos voluntarios, el ruido o las emociones; en ocasiones pueden afectar la musculatura respiratoria creando una urgencia médica por las dificultades para mantener la respiración normal. No es infrecuente que estos pacientes sean diagnosticados como parkinsonismo o trastorno psiquiátrico.⁶

Características clínicas

Se trata de pacientes en los que predominan las manifestaciones motoras positivas: calambres, espasmos muscula-

res precipitados por el movimiento voluntario o el estrés, dificultades para caminar por la rigidez del tronco y/o las extremidades inferiores y lentitud en los movimientos. Es característico en algunos enfermos la hiperlordosis, debido a la actividad muscular continua en los músculos paravertebrales, entre otros, contribuyendo al mantenimiento de posturas anormales (*Figura 1*). Estos pacientes son generalmente delgados, con hipertrofia muscular y músculos tensos, de consistencia pétreo; particularmente en músculos de la pared abdominal y paravertebrales; sudan profusamente en relación directa con la magnitud de la actividad muscular.⁷

Los reflejos tendinosos suelen ser normales o ligeramente exaltados sin otros elementos de disfunción de motoneurona superior. La fuerza muscular y la sensibilidad por lo general son normales, aunque está descrita también la presencia de neuropatías periféricas sensitivas concomitantes, posiblemente secundarias a trastornos endocrino-metabólicos que generalmente están asociados (diabetes mellitus o disfunción tiroidea) y con frecuencia como parte de un síndrome paraneoplásico.

Los espasmos musculares desaparecen durante el sueño, la anestesia general o espinal y el bloqueo del nervio periférico. En el electromiograma de agujas se observan potenciales de unidad motora de aspecto normal que descargan continuamente con un patrón de llenado interferencial o casi interferencial, aun en ausencia de contracción voluntaria. La inyección intravenosa de diazepam disminuye o elimina completamente la actividad muscular anormal. Se prefieren para el registro los músculos de la pared abdominal y los paravertebrales por el predominio de los espasmos musculares en este segmento tanto de forma espontánea como refleja.⁸ Usualmente se combina con la evaluación del comportamiento de la actividad electromiográfica posterior a la inyección de diazepam intravenoso (*Figura 2*).

Existen diferentes formas de presentación del SPR, la más común es la que cursa con rigidez axial crónica y espasmos



Figura 1. Exageración de la lordosis lumbar en una paciente con SPR. **A.** Se destaca la hipertrofia del oblicuo abdominal derecho. **B.** Paravertebrales y romboides.

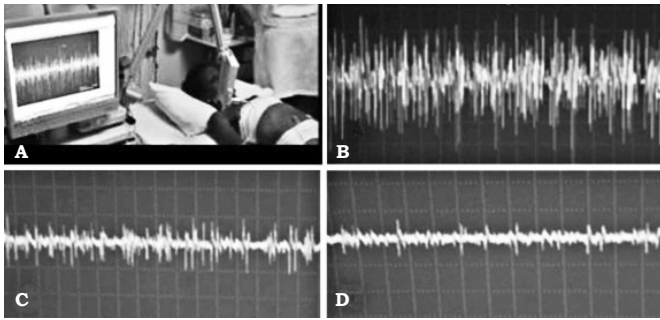


Figura 2. Respuesta al diazepam intravenoso. **A.** Registro electromiográfico en reposo del recto abdominal. **B.** Patrón de llenado interferencial en ausencia de contracción voluntaria. **C.** Un minuto después de la inyección intravenosa de diazepam. **D.** Tres minutos después.

musculares; pero también existe otra forma focal que con más frecuencia afecta una o ambas extremidades inferiores (síndrome del miembro rígido); y una tercera forma de presentación más grave consistente en una encefalomielitis progresiva de curso rápidamente fatal (SPR plus), con rigidez generalizada, mioclonías, espasmos dolorosos, disfunción de tallo cerebral y vías largas.⁷

Diagnóstico

El diagnóstico es esencialmente clínico, con un peso importante en el resultado de la evaluación electromiográfica. En la práctica se utilizan los siguientes criterios diagnósticos:⁹

1. Rigidez en músculos axiales, especialmente en músculos abdominales y paraespinales toracolumbares, que llevan a deformidad fija (hiperlordosis).
2. Ocurrencia de espasmos dolorosos sobreimpuestos a la rigidez, precipitados por ruidos inesperados, estrés emocional o estímulos táctiles.
3. Confirmación mediante electromiografía de la actividad continua de unidades motoras en músculos agonistas y antagonistas.
4. Ausencia de otras alteraciones neurológicas o cognitivas que puedan explicar la rigidez.
5. Serología positiva para anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico 65 (anti-GAD65) o amfifisina, determinados por inmunocitoquímica, western blot o radioinmunoensayo.

A estos criterios originales de Dalakas habitualmente se le añade la respuesta clínica y electromiográfica a la administración de diazepam.⁷

Además de la electromiografía de agujas, otros exámenes útiles para el diagnóstico son los estudios de conducción nerviosa y los estudios inmunológicos en suero y líquido cefalorraquídeo para la titulación de anticuerpos contra la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD).¹⁰ Se deben considerar adicionalmente otras evaluaciones que ayuden a la definición de una etiología primaria del trastorno o una enfermedad concomitante como es el caso de las endocrinopatías.

Etiología

La teoría mejor documentada con que se cuenta en la actualidad se basa en la producción de autoanticuerpos contra la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD), esencial en la síntesis de ácido gamma aminobutírico (GABA). Se conoce que la enfermedad puede coincidir con otros trastornos de probable etiología autoinmune. Se encuentran altos títulos de anti-GAD en 65% de los pacientes, para sus dos isoformas GAD-65 y GAD-67.¹⁰ Los anticuerpos interfieren en la síntesis de GABA, principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso tanto en médula espinal como en el cerebro.^{11,12} En este síndrome la disminución en los niveles de GABA ha sido demostrada en el líquido cefalorraquídeo y a nivel cerebral en estudios de espectroscopía mediante resonancia magnética;¹³ y como ya mencionamos puede ser además expresión de manifestación paraneoplásica.^{14,15}

Otro elemento importante en favor de la etiología autoinmune contra la enzima GAD es la respuesta a la terapéutica con aquellos medicamentos progabaérgicos como las benzodiazepinas, vigabatrina y el baclofén; además con el uso de inmunomoduladores como los esteroides, la plasmaféresis y últimamente las inmunoglobulinas, con las que se han descrito buenos resultados.¹⁶

Tratamiento

El primer tratamiento que se reconoció con cierta efectividad fueron las benzodiazepinas, descrito por Howard en el año 1963; y como tal se ha mantenido hasta la actualidad. Las inmunoglobulinas se han convertido en el tratamiento de elección en nuestros días, aunque continúan faltando ensayos clínicos con un diseño riguroso que permitan valorar la eficacia de estos tratamientos. Lo poco frecuente de esta enfermedad es una de las razones principales de esta falta. También se describen buenos resultados con la plasmaféresis y anticuerpos monoclonales (rituximab).¹⁷⁻¹⁹ Existen pocas descripciones sobre la utilidad de la terapia física en estos pacientes, pero desde nuestro punto de vista es un elemento que puede ser beneficiosa en algunos casos.²⁰

NEUROMIOTONÍA, SÍNDROME DE ISSAC O SÍNDROME DEL ARMADILLO

El síndrome de Isaac, también conocido como neuromiotonía o síndrome de Isaac-Mertens, es otra forma de expresión del SACFM. Fue descrito por Hiram Isaac en Sudáfrica, en 1961, destacando su parecido con la miotonía; fue el primero en denominarlo síndrome de actividad continua de fibras musculares. Mertens, de forma independiente, lo denominaba como neuromiotonía, por ello también se conoce como síndrome de Isaac-Mertens.^{2,21} Conceptualmente también se trata de una enfermedad neurológica rara, es decir, afecta a menos de 200,000 personas en Estados Unidos. Habitualmente debuta en la infancia o en la adultez temprana, con igual incidencia en ambos sexos. Se caracteriza por la presencia de contracciones involuntarias y calambres difusos, con dificultad para la relajación muscular y tendencia a predominar en las extremidades, acompañados de fasciculaciones y mioquimias.

Características clínicas

En estos pacientes las alteraciones fundamentales las identificaremos en los músculos distales de las extremidades, con abundantes fenómenos clínicos positivos originados en los nervios periféricos motores: mioquimias, fasciculaciones, calambres y neuromiotonía. Esporádicamente pueden identificarse alteraciones de la sensibilidad en segmentos distales de extremidades cuando se trata de una neuromiotonía adquirida, en el contexto de una neuropatía periférica. Estas manifestaciones probablemente reflejen la hiperexcitabilidad en las fibras sensoriales.²² A diferencia de lo que sucede en el SPS, las manifestaciones no desaparecen con el sueño, la anestesia o el bloqueo del nervio periférico.^{8,23}

Además de la forma de presentación adquirida existe una forma de determinada genéticamente con un componente familiar, que se ha denominado como neuromiotonía familiar generalizada, de patrón autosómico dominante, posiblemente por una mutación en el brazo corto del cromosoma 12.^{8,24} Estos pacientes habitualmente presentan un debut más temprano, con rasgos dismórficos, retraso en el desarrollo corporal, pudiendo también acompañarse de *situs inversus*.^{8,23,25}

A pesar de las evidencias existentes, llama la atención que aún en nuestros días se publiquen artículos en los que se considera al síndrome de Isaac únicamente como una neuromiotonía adquirida. El primer paciente de los dos descritos originalmente por Isaacs fue un niño de 12 años, y según la historia de su enfermedad los primeros síntomas pudieron comenzar a los cinco años. En la descripción del paciente se mencionaba a su poco desarrollo corporal y genital, pero la fotografía del sujeto, además, permite identificar la implantación baja de las orejas. Pacientes con características comunes han sido descritos por Montero, *et al.*, y nosotros hemos tenido la posibilidad de evaluar a dos hermanos con características similares, incluyendo dextrocardia.²³

Diagnóstico

Hasta el momento no se han establecido criterios diagnósticos para el síndrome de Isaacs, al menos no como en el caso del SPR. Aunque parece ser un poco más frecuente que el SPR, se enmarca también dentro del concepto de enfermedad rara. Debemos pensar en esta posibilidad cuando evaluamos a un paciente relativamente joven con calambres y dificultad para la relajación muscular (*Figura 3*), acompañados de otros signos positivos de la vertiente motora del sistema nervioso periférico, como son las mioquimias y fasciculaciones. Usualmente se observa hipertrofia muscular e hiperhidrosis relacionada con la magnitud de la actividad muscular.

La exploración electromiográfica es fundamental, en estos pacientes la característica principal es la presencia de las descargas neuromiotónicas de muy alta frecuencia (150-300 Hz, *Figura 4*), que aparecen de forma brusca, posterior a la contracción muscular o a la estimulación eléctrica del nervio periférico. Desde el punto de vista diagnóstico tiene el mismo significado la observación de descargas mioquímicas, fasciculaciones, descargas dobles o múltiples. En la actualidad se le da gran valor a la demostración de descargas extras en el registro

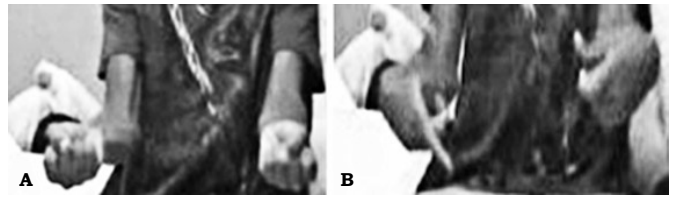


Figura 3. Dificultad para la relajación en un paciente con un cuadro de neuromiotonía congénita. **A.** Cierre de las manos. **B.** Apertura con mucha dificultad.

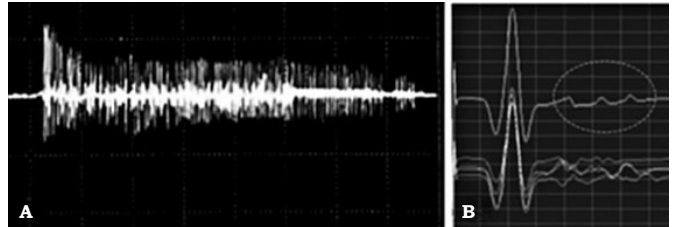


Figura 4. **A.** Descarga neuromiotónica típica. **B.** Descargas extras o neurotonía posterior a la estimulación eléctrica del nervio periférico.

electromiográfico posterior a la contracción voluntaria, o después de la estimulación eléctrica del nervio, siendo el indicador electrofisiológico más directo de la presencia de hiperexcitabilidad en el nervio periférico (*Figura 4*).²⁶

Posiblemente el marcador más específico con que cuenta el trastorno en la actualidad es la determinación de anticuerpos contra el canal de potasio dependiente de voltaje. Se ha descrito la presencia de estos anticuerpos aproximadamente en 40% de los pacientes, por lo que no es un marcador especialmente sensible, pero sí de gran especificidad. La enzima creatina quinasa (CPK) sérica suele estar ligeramente elevada.²⁷

Etiología

El síndrome de Isaac es considerado una canalopatía, como ya mencionamos la presencia de autoanticuerpos contra los canales de potasio dependientes de voltaje es un hallazgo frecuente.^{28,29} En los casos familiares o genéticos, se ha identificado una mutación en el brazo corto del cromosoma 12, relacionado con la codificación de los canales de potasio. Los canales de potasio dependientes de voltaje se encuentran localizados en las membranas celulares de las fibras nerviosas, en los haces medulares y también en las membranas musculares. Estos canales están compuestos de cuatro subunidades transmembrana, con cuatro subunidades β intracelulares; las subunidades α (Kv 1.1-Kv1.7) se pueden combinar homotópica o heterotópicamente y generar una enorme diversidad de canales de potasio funcionales ampliamente distribuidos por todo el sistema nervioso periférico y central, que son esenciales para el control de la excitabilidad de las membranas celulares.³⁰

Su apertura básicamente contribuye a la repolarización de la membrana posterior al tránsito de un potencial de acción; por lo tanto su disfunción en este tipo de enfermedades

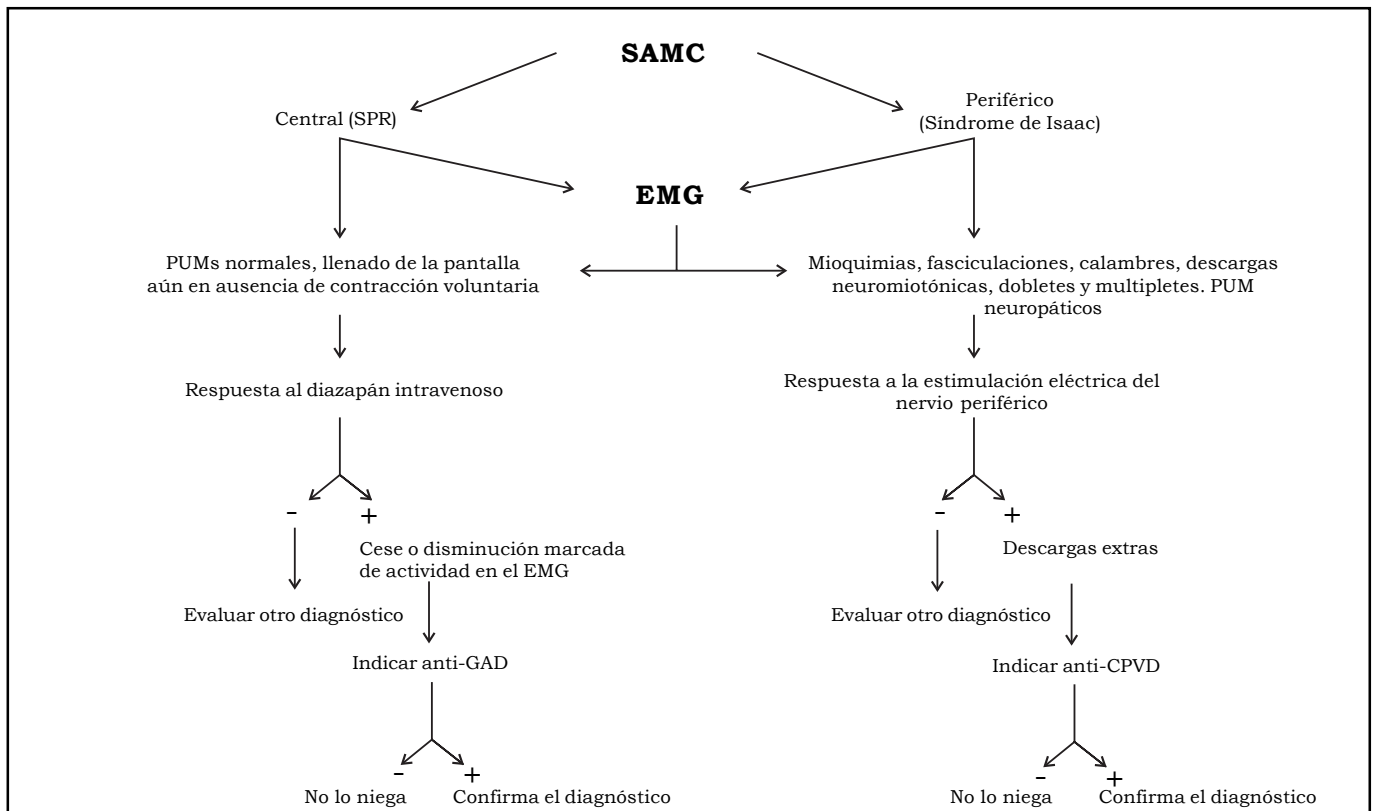


Figura 5. Propuesta de abordaje diagnóstico mediante electromiografía en el SACFM.

facilita la ocurrencia de despolarizaciones espontáneas, repetidas y más duraderas; lo cual se expresa clínicamente como una seria dificultad para la relajación muscular con el desarrollo de calambres.^{28,31}

Tratamiento

Se considera una enfermedad crónica y no tiene tratamiento específico. Históricamente los medicamentos anticonvulsivos como la fenitoína o la carbamazepina han dado buenos resultados en el control sintomático dado su efecto antagonista sobre los canales de sodio.^{2,32} Cuando la etiología autoinmune es demostrada los inmunosupresores pudieran en teoría ser efectivos.³³ En la literatura se recoge el uso de otros fármacos con mayor o menos eficacia, como los esteroides, el calcio, los barbitúricos, las benzodiazepinas, las inmunoglobulinas intravenosas y la quinidina. Igualmente dado que se trata de una enfermedad extraordinariamente rara y poco frecuente no existen ensayos clínicos rigurosos que demuestren la eficacia de uno u otro tratamiento. El pronóstico a largo plazo es reservado.

PROPUESTA DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO ANTE UN SÍNDROME DE ACTIVIDAD CONTINUA DE LA FIBRA MUSCULAR (FIGURA 5)

El diagnóstico diferencial de estos dos síndromes no siempre es sencillo; los pacientes con SPR con frecuencia son

erróneamente diagnosticados como enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica o como un cuadro de naturaleza psicógena; influye mucho en este caso particular la variedad de formas clínicas.^{7,34} Cuando las manifestaciones se limitan a una extremidad puede interpretarse como una distonía focal o segmentaria, especialmente por la adopción de posturas anormales. Otros diagnósticos diferenciales pueden ser la esclerosis lateral primaria, la paraparesia espástica hereditaria y el tétanos.

En el síndrome de Isaac se identifican una serie de signos de hiperexcitabilidad de los nervios periféricos como las fasciculaciones y las mioquimias, esta primera impresión nos puede hacer pensar que se trata de una enfermedad de la neurona motora como la esclerosis lateral amiotrófica o una neuropatía periférica, entre otras posibilidades.³⁵ El síndrome de Morvan es otro diagnóstico diferencial con la neuromiotonía o síndrome de Isaac, en este caso, además de la neuromiotonía, existe afectación importante de las funciones psíquicas superiores, insomnio y alteraciones autonómicas; elementos ausentes en el síndrome de Isaacs.^{36,37} La distrofia muscular miotónica, y la condrodistrofia miotónica (Schwartz-Jampel) constituyen otros diagnósticos diferenciales importantes,^{35,38} ya que también constituyen verdaderos síndromes de actividad continua de las fibras musculares, sólo que en estos casos se originan en el propio músculo y no en el sistema nervioso. Montero, *et al.* realizaron interesantes observa-

ciones con respecto a varios casos publicados en la literatura descritos como síndromes de Schwartz-Jampel, que constituyen verdaderas neuromiotonías, entre otros errores diagnósticos.²³

Poder demostrar objetivamente que el origen de la actividad muscular continua sea primariamente en el sistema nervioso central, el nervio periférico es de gran importancia en la orientación diagnóstica. Con base en nuestra experiencia y la de otros autores proponemos el siguiente diagrama de flujo que se muestra en la *figura 5* como guía general para el enfoque diagnóstico de estos pacientes basado fundamentalmente en su diferenciación electromiográfica.

CONCLUSIONES

Existe una amplia variedad de enfermedades que presentan actividad muscular sostenida; entre ellas el síndrome de la persona rígida y el síndrome de Isaacs con características muy particulares que debe conocer el neurólogo. En cada caso un examen electromiográfico dirigido específicamente a identificar el comportamiento de determinadas características de la actividad muscular involuntaria es de gran valor diagnóstico; de ello depende de que logremos un buen enfoque terapéutico e incrementar la calidad de vida de nuestros pacientes, en los casos en que no sea posible la curación.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No se declara fuente alguna de financiamiento.

REFERENCIAS

- Bergman H, Deuschl G. Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl. 3): S28-40.
- Isaacs H. A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961; 24: 319-25.
- Moersch FP, Woltman HW. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm («stiff-man» syndrome); report of a case and some observations in 13 other cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956; 31: 421-7.
- Schwartz O, Jampel RS. Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy. *Arch Ophthalmol* 1962; 68: 52-7.
- Dalakas MC. Advances in the pathogenesis and treatment of patients with stiff person syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 48-55.
- Murinson BB. Stiff-person syndrome. *Neurologist* 2004; 10: 131-7.
- Barker RA, Revesz T, Thom M, Marsden CD, Brown P. Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 633-40.
- Meinck HM, Ricker K, Hulser PJ, Solimena M. Stiff man syndrome: neurophysiological findings in eight patients. *J Neurol* 1995; 242: 134-42.
- Dalakas MC. Advances in the pathogenesis and treatment of patients with stiff person syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 48-55.
- Meinck HM, et al. Antibodies against glutamic acid decarboxylase: prevalence in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 100-3.
- Dinkel K, Meinck HM, Jury KM, Karges W, Richter W. Inhibition of gamma-aminobutyric acid synthesis by glutamic acid decarboxylase autoantibodies in stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 1998; 44: 194-201.
- Solimena M, Folli F, Aparisi R, Pozza G, De CP. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 1555-60.
- Levy LM, Levy-Reis I, Fujii M, Dalakas MC. Brain gamma-aminobutyric acid changes in stiff-person syndrome. *Arch Neurol* 2005; 62: 970-4.
- Agarwal PA, Ichaporia NR. Glutamic acid decarboxylase antibody-positive paraneoplastic stiff limb syndrome associated with carcinoma of the breast. *Neurol India* 2010; 58: 449-51.
- Lemieux J, Provencher L, Brunet D, Hogue JC. Paraneoplastic encephalomyelitis, stiff person syndrome and breast carcinoma. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 790-2.
- Dalakas MC. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11: 102-10.
- Katoh N, Matsuda M, Ishii W, Morita H, Ikeda S. Successful treatment with rituximab in a patient with stiff-person syndrome complicated by dysthyroid ophthalmopathy. *Intern Med* 2010; 49: 237-41.
- Lobo ME, Araujo ML, Tomaz CA, Allam N. Stiff-person syndrome treated with rituximab. *BMJ Case Rep* 2010.
- McKeon A, et al. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes. *Arch Neurol* 2012; 69: 230-8.
- Hegyí CA. Physical therapist management of stiff person syndrome in a 24-year-old woman. *Phys Ther* 2011; 91: 1403-11.
- Mertens HG, Zschocke S. Neuromyotonia. *Klin Wochenschr* 1965; 43: 917-25.
- Lance JW, Burke D, Pollard J. Hyperexcitability of motor and sensory neurons in neuromyotonia. *Ann Neurol* 1979; 5: 523-32.
- Montero HJ, Barraquer BL, Martínez Matos JA, Peres SJ. Congenital neuromyotonia. Retrospective study of 4 cases. *Neurologia* 1999; 14: 328-37.
- Eunson LH, et al. Clinical, genetic, and expression studies of mutations in the potassium channel gene KCNA1 reveal new phenotypic variability. *Ann Neurol* 2000; 48: 647-56.
- Torres L, Cosentino C, Velez M, Anicama A. A case of Isaacs' syndrome associated with dextrocardia. *Rev Neurol* 2001; 33: 1151-4.
- Warmolts JR, Mendell JR. Neurotonia: impulse-induced repetitive discharges in motor nerves in peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 1980; 7: 245-50.
- Hart IK, et al. Autoantibodies detected to expressed K⁺ channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* 1997; 41: 238-46.

28. Shillito P, et al. Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol* 1995; 38: 714-22.
29. Arimura K, et al. Isaacs syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve* 2002; Suppl 11: S55-8.
30. Buckley C. Diseases associated with antibodies to voltage-gated potassium channels. *ACNR* 2005; 5: 11-12.
31. Nagado T, et al. Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 1999; 122: 2057-66.
32. Isaacs H, Heffron JJ. The syndrome of continuous muscle-fibre activity cured: further studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 1231-5.
33. Dalakas MC. Basic aspects of neuroimmunology as they relate to immunotherapeutic targets: present and future prospects. *Ann Neurol* 1995; 37(Suppl. 1): S2-13., S2-13.
34. Ozer S, et al. Two stiff person cases misdiagnosed as conversion disorder. *Turk Psikiyatri Derg* 2009; 20: 392-7.
35. Fischer D, Schroder R. Isaacs syndrome. Diagnosis and differential diagnosis of neuromyotonia. *Nervenarzt* 2004; 75: 531-5.
36. Liguori R, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001; 124: 2417-26.
37. Newsom-Davis J. Neuromyotonia. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: S85-S89.
38. Udani VP, Dharnidharka VR, Gajendragadkar AR, Udani SV. Sporadic Stiffman syndrome in a young girl. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 58-60.